



RELATO DE CASO

Hipoglicemia hiperinsulinêmica persistente da infância em gêmeos: relato de caso

Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy: case report

Dione F. Lazarine¹, Márcia M.C. Pahl², Durval Damiani³, Vaê Dichtchekian³,
Nuvarte Setian⁴, Yassuhiko Okay⁵

Resumo

Objetivo: Relatar a ocorrência de Hipoglicemia Hiperinsulinêmica Persistente da Infância em gêmeos, forma de apresentação ainda não descrita na literatura

Métodos: Relato de convulsões em gêmeos univitelinos, filhos de pais consangüíneos, com hipoglicemia persistente levando ao quadro convulsivo. Na investigação etiológica da hipoglicemia, foram realizadas dosagens de hormônios tireóideos (T4 e TSH), insulina, cortisol e hormônio de crescimento; teste de estímulo com glucagon (para avaliação da relação insulina/glicose) e estudo histopatológico do pâncreas.

Resultados: A investigação laboratorial mostrou hiperinsulinemia e hipoglicemia persistentes, confirmadas pelo teste de estímulo com glucagon. O exame do tecido pancreático revelou persistência de ilhotas pancreáticas de primeira geração, com hiperplasia e hipertrofia das ilhotas de Langherhans, confirmando o diagnóstico de Hipoglicemia Hiperinsulinêmica Persistente da Infância (nova denominação para nesidioblastose).

Conclusões: Embora rara, esta condição deve ser suspeitada precocemente entre as hipoglicemias do lactente, mesmo fora do período neonatal, especialmente se houver consangüinidade entre os pais. A terapêutica adequada deve ser instalada rapidamente a fim de evitar seqüelas neurológicas.

J. pediatr. (Rio J.). 2000; 76(2): 162-168: hipoglicemia, hiperinsulinismo, convulsões, gêmeos.

Abstract

Objective: To report a case of Persistent Hyperinsulinemic Hypoglycemia in twins which is a situation not yet reported in the literature.

Methods: Report of seizures in identical twins, from consanguineous parents, with persistent hypoglycemia as cause of the seizures. Laboratory tests, performed for etiological investigation of the hypoglycemia, included thyroid hormones (T4/TSH), insulin, cortisol, growth hormone, stimulation test with glucagon (to evaluate the insulin/glucose relation), and histopathological study of the pancreas.

Results: Laboratorial investigation revealed a persistent hypoglycemia with hyperinsulinism which were confirmed with the stimulation test with glucagon. The histopathological exam showed a persistence of first generation pancreatic islet, confirming the diagnosis of Persistent Hyperinsulinemic Hypoglycemia in Infancy (the new denomination of Nesidioblastosis).

Conclusion: Although rare, this condition must be early suspected early in the evaluation of hypoglycemia of the young infant, even out of the neonatal period, specially if the parents are consanguineous. The adequate therapy must be quickly initiated in order to prevent neurological damage.

J. pediatr. (Rio J.). 2000; 76(2): 162-168: hypoglycemia, hyperinsulinism, seizures, twins.

Introdução

A Hipoglicemia Hiperinsulinêmica Persistente da Infância (HHPI), constitui importante etiologia a ser cogitada nos casos de hipoglicemia persistente de difícil controle. Trata-se de emergência médica que requer diagnóstico etiológico preciso e representa um sério problema terapêutico. O termo HHPI foi proposto por Glaser em 1989 e vem sendo utilizado nas publicações mais recentes, em substituição à nesidioblastose e à síndrome de dismaturidade das ilhotas pancreáticas, para denominar as anormalidades pancreáticas associadas a hipoglicemia e hiperinsulinismo¹⁻⁷.

-
1. Médica-assistente da Divisão de Pediatria do Hospital Universitário, Universidade de São Paulo.
 2. Doutora em Pediatria, médica-assistente da Divisão de Pediatria do Hospital Universitário, Universidade de São Paulo.
 3. Doutor em Pediatria, médico-assistente da Unidade de Endocrinologia Pediátrica do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas, FMUSP.
 4. Profª Associada do Depto. de Pediatria e Chefe da Unidade de Endocrinologia Pediátrica do Instituto da Criança, Hospital das Clínicas - FMUSP.
 5. Prof. Titular do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da USP, Diretor da Divisão de Pediatria do Hospital Universitário da USP.

Divisão de Pediatria do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo e Unidade de Endocrinologia Pediátrica do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

A hipoglicemia associada à HHPI resulta da secreção inapropriada de insulina ou hiperinsulinismo. Nos portadores dessa doença, a hipoglicemia desencadeada pelo jejum é sempre acompanhada de aumento da concentração plasmática de insulina, em geral inapropriadamente alta em relação à baixa concentração de glicose sanguínea concomitante^{8,9}. Alguns autores sugerem que essa doença está relacionada mais a um aumento global da atividade endócrina funcional do pâncreas que a um aumento do número de células beta-pancreáticas^{10,11}. A secreção de insulina depende da atividade dos canais de potássio das células beta-pancreáticas, que respondem às variações dos níveis sanguíneos de glicose. Segundo estudos recentes, essa atividade está alterada em portadores de HHPI^{2,12}.

A HHPI ocorre esporadicamente (1:40.000 nascidos vivos), mas tem sido descrita uma prevalência maior em comunidades com alto grau de consangüinidade². Nesses casos, foi proposta uma herança autossômica recessiva para explicá-la¹³⁻¹⁶. Apesar de rara, a grande frequência de dano cerebral e retardo mental, em consequência de hipoglicemias graves, justifica a necessidade de diagnóstico etiológico precoce e tratamento imediato das crianças com hipoglicemia de difícil controle¹⁷⁻²⁰.

Relatamos a seguir esta doença em irmãos gêmeos univitelinos, situação não descrita na literatura de língua inglesa nos últimos 30 anos.

Relato dos Casos

Caso 1 - MGS, feminina, branca, primeira gemelar, filha de pais saudáveis e consangüíneos, primos em primeiro grau. Nasceu de parto cesariana devido à doença hiper-

tensiva da gravidez, após gestação de 35,7 semanas, com 1.590g e 39,5cm de comprimento. Apresentou desconforto respiratório adaptativo, icterícia fisiológica e hipoglicemia durante a primeira semana de vida, controlada com infusão intravenosa de glicose, na dose de 4 a 6mg/kg/minuto. Permaneceu no berçário por 1 mês visando a ganho ponderal. Recebeu alta com 1.860 gramas, tendo permanecido bem em casa por 2 meses.

Aos 3,5 meses de idade, foi atendida no Setor de Emergência Pediátrica do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, com história de apatia e episódios caracterizados por movimentos repetitivos de membros e aparente perda de consciência, há 2 dias. No exame físico de admissão mostrava-se hidratada, hipoativa, com 3.880 gramas e estatura de 49cm - ambos abaixo do percentil 2,5, segundo o *National Center of Health Statistics- NCHS*²¹. Apresentou convulsão tônico-clônica durante o período de observação, quando se constatou glicemia de 16mg/dl. Recebeu glicose endovenosa (inicialmente 5,4 mg/kg/min) e foi internada para investigação etiológica da hipoglicemia.

Durante a internação recebeu quantidades progressivamente maiores de glicose (até 12mg/kg/minuto) mantendo, no entanto, hipoglicemia e crises convulsivas. Os resultados dos exames realizados para investigação desse quadro encontram-se na Tabela 1. O teste de infusão de glucagon (Tabela 2), realizado após suspensão da infusão venosa de glicose, evidenciou glicemia basal de 5 mg/dl com insulínia concomitante de 39,5mU/ml. A relação insulina/glicose foi de 7,9:1, para um máximo esperado de 1:4, caracterizando hiperinsulinismo.

Tabela 1 - Resultados de exames laboratoriais, ultra-sonografia e eletroencefalograma

Exames	1º gemelar	2º gemelar
TSH	5,43 µUI/ml(nl)	2,85 µUI/ml(nl)
T ₄	13,6 mg/dl(nl)	15,5 mg/dl(nl)
Hormônio crescimento (GH)	13 ng/ml(nl)	13,4 ng/ml (nl)
Cortisol	278,3 ng/ml(nl)	208,5 ng/ml(nl)
Ácido úrico	3,1 mg/dl(nl)	3,2 mg/dl(nl)
Colesterol	142 mg/dl(nl)	119 mg/dl(nl)
Triglicérides	116 mg/dl(nl)	155 mg/dl(nl)
Lactato	normal	normal
Pesquisa de Erros Inatos do Metabolismo (urinário)	negativo	negativo
Cromatografia de açúcares (urinário)	negativo	negativo
Ultra-sonografia de abdome	normal	normal
Eletroencefalograma	normal	anormalidades paroxísticas (potencialmente epileptiformes)

Tabela 2 - Resultados do teste de infusão de glucagon (caso 1)

Tempo (minutos)	Glicemia (mg/dl)	Insulinemia (mU/ml)	Insulina/Glicose *
0	5	39,5	7,9/1
3	10	87,7	8,77/1
5	20	195	9,75/1
15	40	158	3,95/1
30	64	32,8	0,5/1
60	18	11,7	0,65/1

* valor normal até 1/4

No 40º dia de internação, foi transferida para a Unidade de Endocrinologia do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da FMUSP, onde, além de glicose, passou a receber hormônio de crescimento (GH), na dose de 2U por dia, via subcutânea. Houve diminuição da frequência dos episódios convulsivos, porém persistência da hipoglicemia. Devido à forte suspeita de HHPI, indicou-se inicialmente pancreatectomia subtotal, que não foi eficiente, sendo então realizada nova pancreatectomia. Como houve persistência da hipoglicemia, passou a fazer uso de diazóxido (10mg/kg/dia), sem resposta adequada. Optou-se então pela administração de prednisona (1mg/kg/dia) e dieta hipercalórica, o que resultou em controle da glicemia e das crises convulsivas. Recebeu alta hospitalar, após 44 dias, fazendo uso de dieta hipercalórica fracionada, prednisona e fenobarbital (5mg/kg/dia).

Aos 2 anos e 10 meses de idade apresentava desenvolvimento neuro-psicomotor adequado, sendo suspenso o uso de fenobarbital, sem intercorrências. Aos 3 anos, após diminuição progressiva da dose, foi suspensa a prednisona. Permaneceu assintomática até os 3 anos e 7 meses de idade, quando apresentou hipoglicemia, revertida com ingestão oral de açúcar.

No momento, com 4 anos e 9 meses, apresenta desenvolvimento pândero-estatural inadequado, com peso de 11.500 gramas, estatura: 89,3cm, ambos abaixo do percentil 2,5 - NCHS²¹.

Caso 2 - MGS, feminina, branca, segunda gemelar, nasceu de parto cesariana, após gestação de 35,7 semanas, indicada por doença hipertensiva específica da gravidez, com 1.760g e estatura de 39cm. No período neonatal apresentou desconforto respiratório adaptativo precoce e icterícia fisiológica, sendo submetida à fototerapia até o 8º dia de vida. Com 33 horas de vida, constatou-se hipoglicemia (22 mg/dl) e recebeu 15mg/kg/min de glicose, por via endovenosa, para manter glicemia normal. A infusão de glicose foi progressivamente reduzida, até a suspensão no 6º dia de vida. Permaneceu internada durante 20 dias, para ganho ponderal, e por ocasião da alta hospitalar, pesava 1.850g.

Com 1 mês e 9 dias de idade, foi atendida em outro serviço com relato de “irritabilidade progressiva” e recusa alimentar. Constatou-se hipoglicemia (30mg/dl) corrigida inicialmente com glicose endovenosa (6mg/kg/min), que foi descontinuada progressivamente, até a retirada, após 6 dias, quando recebeu alta hospitalar, sem investigação etiológica do quadro.

Permaneceu assintomática até os 3,5 meses de idade, quando foi atendida no Setor de Emergência Pediátrica do HU-USP, com história de crises convulsivas tônico-clônicas, 3 episódios nos últimos 8 dias. À entrada no serviço, apresentou movimentos mastigatórios, hipertonia e cianose perioral que cessaram espontaneamente. Entretanto, como contactou-se que a glicemia, neste momento, era de 18mg/dl,

Tabela 3 - Resultados do teste de infusão de glucagon (caso 2)

Tempo (minutos)	Glicemia (mg/dl)	Insulinemia (mU/ml)	Insulina/Glicose *
0	14,5	112	7,7/1
15	54,0	285	5,2/1
30	42,0	101	2,4/1
60	13,0	46	3,5/1
90	54,7	20	0,36/1

* valor normal até 1/4

recebeu glicose endovenosa e foi internada para investigação. O peso era de 4.600g e a estatura de 51cm, ambos abaixo do percentil 2,5-NCHS²¹. Apesar da infusão endovenosa de glicose, 10mg/kg/min, manteve hipoglicemia e crises convulsivas, passando a receber 10mg/kg/dia de hidrocortisona, sem resposta clínico-laboratorial adequada.

Os resultados dos exames realizados encontram-se na Tabela 1. O teste de infusão de glucagon (Tabela 3), mostrou glicemia basal de 14,5mg/dl com insulinemia concomitante de 112mU/ml. Esses resultados mostraram relação insulina/glicose de 7,7:1 para um máximo esperado de 1:4, caracterizando hiperinsulinismo.

No 43º dia de internação foi transferida para a Unidade de Endocrinologia do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da FMUSP, mantendo hipoglicemia e convulsões. Realizada pancreatectomia subtotal, que se mostrou insuficiente, foi submetida a nova pancreatectomia. Devido à persistência da hipoglicemia, passou a receber prednisona, na dose de 1mg/kg/dia. Evoluiu clinicamente estável, tendo alta após 34 dias com dieta fracionada, prednisona e fenobarbital. Nos 2 meses seguintes, apresentou 3 episódios de hipoglicemia, necessitando receber infusão endovenosa de glicose, além da prednisona.

Aos 2 anos e 11 meses de idade, foi suspenso o fenobarbital, e, aos 3 anos e 5 meses, foi realizada a retirada progressiva da prednisona, sem intercorrências. Aos 4 anos e 7 meses, apresentou crise convulsiva relacionada à diminuição da ingesta alimentar.

No momento, aos 4 anos e 9 meses de idade, encontra-se em seguimento ambulatorial, com desenvolvimento neuropsicomotor adequado, porém com déficit pêntrico-estatural, peso de 11.600g e estatura: 89cm, ambos abaixo do percentil 2,5-NCHS²¹.

Exame anatomopatológico: O exame do tecido pancreático retirado das duas crianças revelou padrão de persistência de ilhotas pancreáticas de primeira geração, caracterizado por hiperplasia e hipertrofia das ilhotas de Langerhans, com desorganização estrutural e variação no tamanho das células, além de proliferação de novas ilhotas a partir do epitélio ductular. As células variavam muito de tamanho, algumas com formato bizarro, chegando a ser seis vezes maiores que as outras.

Discussão

O termo Hipoglicemia Hiperinsulinêmica Persistente da Infância tem sido utilizado atualmente, em substituição a nesidioblastose, para abranger as alterações pancreáticas difusas ou localizadas, associadas a hiperinsulinismo e hipoglicemia¹⁻⁷.

Em 1938, Laidlaw descreveu uma diferenciação anormal das células das ilhotas pancreáticas, em pacientes adultos com suspeita de adenoma pancreático²². Essas alterações celulares, denominadas nesidioblastose, foram observadas também por outros autores em pacientes hipoglicêmicos^{23,24}. Em 1976, Polak & Wiggsworth sugeriram que a hipoglicemia secundária a nesidioblastose poderia ser importante causa de morte súbita no período neonatal²⁵. Este achado foi confirmado no mesmo ano por Cox *et al.*, que encontraram proliferação excessiva de células beta no pâncreas de 36% de crianças autopsiadas por síndrome da morte súbita²⁶. Entretanto, Dahms demonstrou que essas mesmas alterações estavam presentes no pâncreas de algumas crianças, sabidamente normoglicêmicas, submetidas a autópsia²⁷.

Mais tarde, Gould²⁸ e Rahier²⁹ descreveram alterações celulares características no pâncreas de crianças com hipoglicemia e hiperinsulinismo persistente, ou seja, portadoras de HHPI. A histologia das ilhotas pancreáticas desses pacientes era altamente variável, compreendendo desorganização estrutural e variação do tamanho celular, além de proliferação de novas ilhotas. Os achados histopatológicos dos pâncreas dos nossos pacientes, semelhantes aos descritos por Gould e Rahier, associados aos dados clínico-laboratoriais (Tabelas 1, 2 e 3), confirmaram o diagnóstico de HHPI.

Atualmente, a hipótese mais aceita para a ocorrência de HHPI é a presença de disfunção dos canais de potássio (K_{atp}) das células beta-pancreáticas, que desempenham papel essencial na regulação da secreção de insulina². Nas células normais, os K_{atp} respondem à variação dos níveis sanguíneos de glicose, mantendo-se abertos ou fechados, o que levará a mudanças no potencial de ação da membrana, permitindo influxo celular de cálcio. Esse fenômeno é pré-requisito para a secreção de insulina¹². Nos pacientes portadores de HHPI, a disfunção dos canais de potássio das células beta-pancreáticas permite que, independentemente dos níveis de glicose, eles se fechem, resultando em despolarização da membrana celular, influxo secundário de cálcio e secreção inapropriada de insulina^{2,12}.

O canal de potássio consiste em um complexo de duas proteínas - a SUR1 - um receptor com alta afinidade à sulfoniluréia e a Kir 6.2, que se posiciona na região interna do canal, mantendo seu alinhamento. Isoladamente nenhuma dessas proteínas tem capacidade para atuar adequadamente como canal de potássio. De acordo com o tipo de mutação sofrido pelos genes reguladores dessas proteínas, a HHPI pode manifestar-se com três fenótipos distintos. O primeiro, relacionado à forma familiar, com truncamento da SUR1 e ausência de K_{atp}. Esses pacientes apresentam a forma mais grave da HHPI e, na maioria das vezes, não respondem ou respondem mal a tratamento clínico^{2,3,6}. No segundo tipo, responsável pelos casos esporádicos, há perda da função dos K_{atp}, porém com resposta parcial ao tratamento clínico, devido à neoformação de canais de ions

potássio. E o terceiro, casos de instalação tardia e de pouca gravidade, pois os pacientes possuem Katp e respondem a tratamento clínico^{2,6}.

A maioria dos casos de HHPI são esporádicos, não havendo evidências de predomínio em relação ao sexo e, em geral, os pacientes acometidos são filhos de pais saudáveis³. A forma familiar é comum em comunidades com alto grau de consangüinidade - 1/2.500 nascidos vivos - não havendo entretanto, descrição em gemelares²⁻⁵. A ocorrência familiar dessa condição, presente como severa hipoglicemia neonatal persistente, foi primeiramente descrita numa família greco-cipriota, por Woo et al., em 1976³⁰, e posteriormente por vários outros autores^{13,16,31-34}.

Os genes reguladores do receptor de sulfonilurêias e dos canais de potássio foram recentemente mapeados na região 11p15.1, no braço curto do cromossomo 11^{2,4,5,32,35}. Embora não tenha sido possível a realização de estudo cromossômico em nossos pacientes, os vários achados sugerem a forma familiar da HHPI, podendo inclusive tratar-se de herança familiar autossômica recessiva, pois os pais são saudáveis e consangüíneos. Além disso, esses pacientes são gêmeos univitelinos. A persistência da primeira geração de ilhotas pancreáticas, observada ao exame anatomopatológico, confirma a possibilidade de uma anormalidade embriogênica afetando o desenvolvimento e o funcionamento das células betapancreáticas.

Os pacientes com HHPI são, na sua maioria, recém-nascidos grandes para a idade gestacional, como consequência do hiperinsulinismo, porém sem hepatomegalia significativa. Apresentam sintomas persistentes de hipoglicemia, incluindo convulsões de difícil controle, já no período neonatal³⁶. O fato de nossos pacientes serem pequenos para a idade gestacional poderia justificar a presença de hipoglicemia transitória no período neonatal, o que possivelmente dificultou o diagnóstico de HHPI neste período da vida. A paciente 2 entretanto, apresentou hipoglicemia acentuada (30 mg/dl) com 1 mês de idade, cuja etiologia, certamente já poderia ser atribuída à doença.

A relação insulina/glicose alterada e a manutenção de níveis elevados de insulina na vigência de hipoglicemia são parâmetros importantes no diagnóstico de hiperinsulinismo. Dessa forma, quando a glicemia é menor que 40mg/dl, a concentração de insulina plasmática deve ser menor do que 5 e nunca maior que 10 mU/ml (9,37). Em lactentes com hiperinsulinismo, entretanto, as concentrações de insulina são, com frequência, maiores que 10 mU/ml e a relação insulina (mU/ml) / glicose (mg/dl) apresenta valores superiores a 1:4 ou mais^{9,37}. Nossos pacientes apresentaram valores de insulina sempre muito elevados e relação insulina/glicose de 7,9:1 e 7,7:1 respectivamente, comprovando hiperinsulinismo (Tabelas 2 e 3).

O tratamento do hiperinsulinismo inclui desde agentes que suprimem a secreção de insulina (diazóxido, somatostatina, epinefrina, difenilhidantoína e inibidores dos canais

de cálcio), que antagonizam o seu efeito nos tecidos (glicocorticóides, epinefrina, glucagon e hormônio de crescimento) até agentes que destroem as células das ilhotas (aloxan, cirurgia). Nenhum método isolado de tratamento mostrou-se uniformemente bem sucedido^{1,6,7,38-45}. Em nossos pacientes todas as drogas utilizadas no tratamento clínico inicial não foram eficazes.

Uma vez fracassado o tratamento clínico, impõe-se rapidamente o tratamento cirúrgico, objetivando-se evitar seqüelas neurológicas pela hipoglicemia mantida. A dissecação inicial deve ser levada até a artéria pancreatoduodenal, a fim de que pelo menos 80% do pâncreas seja removido^{18,38,46-49}. Caso a cirurgia não seja bem sucedida indica-se um segundo tratamento clínico, com diazóxido ou corticóide³⁸. Em alguns pacientes esse procedimento é efetivo, porém em outros continua tão ineficaz como antes da cirurgia, fato observado nos casos relatados. Neste ponto, está indicada pancreatectomia total, com preservação do duodeno e ducto biliar comum, como única forma de controle da hipoglicemia⁴⁶⁻⁴⁹. As complicações da pancreatectomia total a longo prazo não são raras, e incluem o diabetes insulino-dependente e a necessidade de reposição de enzimas pancreáticas, em alguns casos durante toda a vida^{38,46}. Essas complicações não foram observadas em nossos pacientes até o momento; entretanto, continuam apresentando déficit pêntero-estatural importante, apesar das condições de vida adequadas ao seu bom desenvolvimento.

O prognóstico dessa doença depende essencialmente da detecção precoce, do diagnóstico correto e da imediata instalação de terapêutica para correção da hipoglicemia. Quando necessário, o tratamento cirúrgico impõe-se precocemente.

Em conclusão, os pediatras devem estar atentos à HHPI como causa de hipoglicemia de difícil controle no período neonatal e mesmo num período mais tardio da vida, apesar de incomum. Nosso relato chama a atenção para essa possibilidade, especialmente quando há consangüinidade entre os pais e acomete irmãos. Nesses casos, o aconselhamento genético é importante para o estabelecimento de diagnóstico neonatal dos casos afetados, evitando-se seqüelas permanentes.

Referências bibliográficas

1. Glaser B, Landau H, Smilovic A, Neshet R. Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy: long-term treatment with the somatostatin analogue Sandostatin*. *Clin Endoc* 1989; 31: 71-80.
2. Aynsley-Green A, Dune MJ, James RFL, Lindley KJ. Ions and genes in persistent hyperinsulinemic hypoglycemia in infancy: a commentary on the implications for tailoring treatment to disease pathogenesis. *J Ped End Metab* 1998;11:121-9.

3. Glaser B, Phillips M, Carmi R, Lieberman E, Landau H. Persistent hyperinsulinemic hypoglycaemia of infancy: autosomal recessive inheritance in 7 pedigrees. *Am J Med Genet* 1990; 37:511-5.
4. Glaser B, Cheir KC, Anker R. Familial hyperinsulinism maps to chromosome 11p 14.151 30cm centromeric to the insulin gene. *Nat Genet* 1994; 7: 185-8.
5. Thomas PM, Cote GJ, Hallman DM, Mathew PM. Homozygosity mapping to chromosome 11p of the gene for familial persistent hyperinsulinemic hypoglycaemia of infancy. *Am J Hum Genet* 1995; 56: 416-21.
6. Glaser B, Husch HJ, Landau H. Persistent hyperinsulinemic hypoglycaemia of infancy: long-term Octreotide treatment without pancreatectomy. *J Pediatr* 1993;123:644-50.
7. Damiani D, Dichtchekienian V, Setian N. Hipoglicemia na infância: ainda um desafio. *J Pediatr (Rio J)* 1997;73:231-8.
8. Jayalakshmi P, Gan BK, Ch'ng SL, Lin HP. Neonatal hypoglycaemia due to nesidioblastosis: a case report. *Singap Med J* 1987;28:573-76.
9. Pagliara AS, Karl IE, Haymond M, Kipnis DM. Hypoglycaemia in infancy and childhood II. *J Pediatr* 1973;82:558-77.
10. Rahier J. Relevance of endocrine pancreas nesidioblastosis to hyperinsulinemic hypoglycaemia. *Diab Care* 1989;19:164-6.
11. Hisaoka M, Haratake J, Nakamura Y, Itoh Y. Pancreatic islet abnormalities in Sudden Infant Death Syndrome. *Acta Pathol Jap* 1992;42:870-5.
12. Lindley KJ, Dunne MJ, Kane C, Shepherd RM, Squires PE et al. Ionic control of beta cell function in nesidioblastosis. A possible therapeutic role for calcium channel blockade. *Arch Dis Child* 1996;74:373-8.
13. Hammersen G, Trefz FK, Schmidt H. Familial nesidioblastosis. *J Pediatr* 1980;114:778.
14. Bianchi C, Corbella E, Beccaria L, Bolla P, Chiumello G. A case of familial nesidioblastosis: prenatal diagnosis of foetal hyperinsulinism. *Acta Paed* 1992; 81:853-5
15. Moreno RA, Turck D, Gothrand F, Fabre M, Hanu S et al. Familial hyperinsulinism with nesidioblastosis of the pancreas: further evidence for autosomal recessive inheritance. *Am J Med Genet* 1989;34:584.
16. Schwartz SS, Rich BH, Lucky AW, Strauss II FH, Gorun B et al. Familial nesidioblastosis: severe neonatal hypoglycaemia in two families. *J Pediatr* 1979;95:44-53.
17. Gossens A, Gepts W, Sanderbray JM, Bonnefont JP, Nikoul F et al. Diffuse and focal nesidioblastosis, a clinicopathological study of 24 patients with persistent neonatal hyperinsulinemic hypoglycaemia. *Am J Surg Pathol* 1989;13:766-75.
18. Ansley-Green A. Nesidioblastosis of the pancreas in infancy. *Dev Med Child Neurol* 1981;23:372-79.
19. Singh M, Singhal PK, Paul VK, Deorari AK, Sundaram KR et al. Neurodevelopmental outcome of asymptomatic and symptomatic babies with neonatal hypoglycaemia. *Indian J Med Res* 1991;94:6-10.
20. Stanley CM, Baker L. Hyperinsulinism in infancy: diagnosis by demonstration of abnormal response to fasting hypoglycaemia. *Pediatr* 1976;57:702-11.
21. Hamil PV, Drizd TA, Johnson CL, Reed RB, Roche A et al. Physical growth: national center for health statistics percentiles. *Am J Clin Nutr* 1979; 32: 607-629.
22. Laidlaw GF. Nesidioblastoma, the islet tumor of the pancreas. *Am J Pathol* 1983; 14:125-34.
23. Brown RE, Young RB. A possible role for the exocrine pancreas in the pathogenesis of neonatal leucine sensitive hypoglycaemia. *Am J Diag Dis* 1970; 15:65-72.
24. Yacovac WC, Beker R, Hummeler K. Beta cell nesidioblastosis in idiopathic hypoglycaemia of infancy. *J Pediatr* 1971; 79:226-31.
25. Polak JM, Wigglesworth JS. Islet cell hyperplasia and sudden infant death. *Lancet* 1976; 2:570-71.
26. Cox JN, Guelpa G, Terrapone M. Islet cell hyperplasia and sudden infant death. *Lancet* 1976; 2:739-40.
27. Dahms BB, Landing BH, Blaskovics M, Roc TR. Nesidioblastosis and other islet cell abnormalities in hyperinsulinemic hypoglycemia of childhood. *Human Pathology* 1980; 11:641-9.
28. Gould VE, Memoli VA, Dardi LE, Gould NS. Nesidioblastosis and nesidioblastosis of infancy. *Scand J Gastroenterol* 1981; 16:129-42.
29. Rahier J, Falt K, Munterfering H, Becker K, Gepts W et al. The basic structural lesion of persistent neonatal hypoglycaemia with hyperinsulinism: deficiency of pancreatic D cells or Hyperactivity of beta cells? *Diabetologia* 1984; 26:282-9.
30. Woo D, Seppes JW, Polak JM. Idiopathic hypoglycaemia in sibs with morphological evidence of nesidioblastosis of the pancreas. *Arch Dis Child* 1976;51:528-31.
31. Falkmer S, Rahier J, Sovik O, Vidnes J. Significance of argyrophil parenchymal cells in the pancreatic islets in persistent neonatal hypoglycaemia with hyperinsulinism of familial type. *Ups J Med Sci* 1981; 86:111-7.
32. Woolf DA, Leonard JV, Trembath RC, Pembrey ME, Grant DB. Nesidioblastosis: evidence for autosomal recessive inheritance. *Arch Dis Child* 1991;66:529-30.
33. Mathew PM, Young JM, Aber-Osba YK, Mulhern BD, Hammond S et al. Persistent neonatal hyperinsulinism. *Clin Pediatr* 1986;27:148-51.
34. Wuthrich C, Schubiger G, Zuppinger K. Persistent neonatal hyperinsulinemic hypoglycaemia in two siblings successfully treated with diazoxide. *Helv Paediatr Acta* 1986;27:148-51.
35. Miellner RDG. Nesidioblastosis unraveled. *Arch Dis Child* 1996; 74:369-72.
36. Singh S, Nrang A, Banerjer CK, Bhakoo ON. Nesidioblastosis in the newborn. *Indian Pediatr* 1989; 26:403-6.
37. Yakasura K, Ono A, Woo M, Matsuzaki S, Iwase S et al. A mild case of nesidioblastosis with diagnostic and therapeutic difficulty. *Acta Paed Jap* 1993; 35:258-61.
38. Aynsley-Green A. The management of islet cell dysregulation syndromes in infancy and childhood. *Kinderchir Surg Inf Child* 1988; 43:267-72.
39. Rotenstein D, Serbin S, Welsh T. Palliative treatment of hyperinsulinism with cyproheptadine and diazoxide. *Pediatr* 1992; 90: 212-5.
40. Mc Graw ME, Price DA. Complications of diazoxide in the treatment of nesidioblastosis. *Arch Dis Child* 1985; 60:62-4.
41. Glaser B, Landaw H. Long-term treatment with the somatostatin analogue SMS 201-995: alternative to pancreatectomy in persistent Hyperinsulinaemic Hypoglycaemia of Infancy. *Digestion* 1990; 4:27-35.
42. Thornton PS, Alter CA, Katz LEL, Baker L, Stanley CA. Short and long-term use of octreotide in the treatment of congenital hyperinsulinism. *J Pediatr* 1993; 123:637-43.
43. Kirk JMW, Di Silvio L, Hindmarsh PC, Brook CGD. Somatostatin analogue in short-term hyperinsulinism. *Arch Dis Child* 1988; 63:12,1493-4.
44. Hindmarsh P, Brook CGD. Short-term management of nesidioblastosis using the somatostatin analogue SMS 201-995. *N Engl J Med* 1987;316:221-2.
45. Hocking MD, Newell SJ, Rayner PH. Use of human growth hormone in treatment of nesidioblastosis in a neonate. *Arc Dis Child* 1986; 61:706-7.

46. Kramer JL, Bell MJ, De Schryver K, Bower RJ, Fenberg JL et al. Clinical and histologic indications of extensive pancreatic resection in nesidioblastosis. *Am J Surg* 1982; 143:116-9.
47. Moazam F, Rodgers BM, Talbert JL, Rosebloom AL. Near total pancreatectomy in persistent infantile hypoglycaemia. *Arch Surg* 1982; 117:1151-4.
48. Bjerke HS, Kelly RE, Geffner ME, Fonkalsrud EW. Surgical management of islet cell dysmaturity syndrome in young children. *Surgery* 1990; 171:321-5.
49. Gruppuso PA, DeLuca F, O'Shea PD, Schwartz R. Near total pancreatectomy for hyperinsulinism. *Acta Paed Scand* 1985; 74:311-5.

Endereço para correspondência:

Dra. Dione Friggi Lazarine

Hospital Universitário – Divisão de Pediatria

Av. Lineu Prestes, 2565 – Cidade Universitária

Universidade de São Paulo - CEP 05508-900

Fone: (11) 818.7757 - Fax: (11) 212.8004